

## 肿瘤类器官研究热点与趋势的可视化分析

毛宗译<sup>1</sup>, 叶 欣<sup>1#</sup>, 谭施言<sup>1</sup>, 黄春霞<sup>1</sup>, 何佳玮<sup>1</sup>, 王 倩<sup>1</sup>, 郑 川<sup>1,2</sup>, 马 琼<sup>1,2</sup>, 任益锋<sup>1,2\*</sup>, 由凤鸣<sup>1,2\*</sup>

1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075

2. 成都中医药大学附属医院, 代谢与慢病中医药防治四川省重点实验室, 四川 成都 610075

**摘要:** **目的** 肿瘤类器官作为研究肿瘤生物学及新型预防和治疗策略的有力工具, 近年来发展迅速。系统梳理并可视化国内外肿瘤类器官研究的现状与前沿热点, 为肿瘤类器官领域的未来发展方向与研究布局提供参考。**方法** 在 Web of Science 核心数据库和 Scopus 数据库中使用主题词和自由词结合的策略, 在中国学术期刊全文数据库 (CNKI) 数据库使用主题词检索策略, 检索肿瘤类器官相关文献。使用 R 语言 (version 4.2.1) 分析基础数据, 包括主要信息、年度发文情况、国家、机构、期刊和作者等信息。CiteSpace 用于研究热点的协同分析及合作网络的可视化。**结果** 共纳入英文文献 7 329 篇, 中文文献 636 篇, 美国是发文量最高的国家, 国际合作最为密切且美国哈佛大学是发文量最高的机构。Cancers 在该领域发表了最多的论文 (292 篇)。构建和应用多种肿瘤类器官及生物库是该领域的主要研究热点。**结论** 文献计量学分析表明, 近 25 年来肿瘤类器官领域发展迅速。研究核心聚焦于多样化肿瘤类器官及生物样本库的构建与应用, 该平台深化了对肿瘤异质性及微环境的理解, 已成为高通量药物筛选与个体化治疗预测的关键技术。未来需推动模型标准化、促进与多组学及人工智能的深度融合, 将是实现其临床精准应用转化的关键。

**关键词:** 癌症; 文献计量学; 肿瘤类器官; 药物筛选; 精准医学; 网络可视化

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)02-0385-13

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.002

## Visual analysis of research hotspots and trends in tumor organoids

MAO Zongyi<sup>1</sup>, YE Xin<sup>1</sup>, TAN Shiyan<sup>1</sup>, HUANG Chunxia<sup>1</sup>, HE Jiawei<sup>1</sup>, WANG Qian<sup>1</sup>, ZHENG Chuan<sup>1,2</sup>, MA Qiong<sup>1,2</sup>, REN Yifeng<sup>1,2</sup>, YOU Fengming<sup>1,2</sup>

1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

2. TCM Prevention and Treatment of Metabolic and Chronic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

**Abstract:** **Objective** Tumor organoids have emerged as a promising tool for understanding tumor biology and developing new prevention and treatment strategies. This article systematically reviews and visualizes the current status and cutting-edge hotspots of tumor organoids research both at home and abroad, providing a reference for the future development direction and research layout in the field of tumor organoids. **Methods** The strategy of combining subject terms and free terms was adopted in the Web of Science core database and Scopus database, and the subject term search strategy was used in the CNKI database to search for the literature related to tumor organoids. R language was used to analyze basic data, including main information, annual scientific production, countries, institutions, sources, and authors. CiteSpace was used for co-occurrence analysis and visualization of the collaboration networks of research hotspots. **Results** A total of 7 329 English literatures and 636 Chinese literatures related to tumor organoids were included in the analysis. The USA was the most productive country, with the most international collaborations and Harvard University in the United States is the institution with the highest output. Cancers published the most papers ( $n = 292$ ). The construction

收稿日期: 2025-11-08

**基金项目:** 国家自然科学基金青年项目 (82405354); 国家资助博士后研究人员计划 (GZC20230339); 中国博士后科学基金面上项目 (2023MD744129); 四川省自然科学基金青年基金项目 (2025ZNSFSC1850); 成都市科技局重点研发项目 (2024-YF05-01921-SN)

**作者简介:** 毛宗译 (2002—), 硕士研究生, 主要从事中医药防治肿瘤病证的基础研究。E-mail: mzy020806@outlook.com

**#共同第一作者:** 叶 欣 (1998—), 博士研究生, 主要从事中西医结合防治恶性肿瘤的临床研究。E-mail: klpkyx@sina.cn

**\*通信作者:** 由凤鸣, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中西医结合肿瘤防治研究。E-mail: yfmdoc@163.com

任益锋, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事癌症防治循证研究。E-mail: ryftcm.dr@yahoo.com

and application of various tumor organoids and biobanks were found to be the main research topics in the field. **Conclusion** Our bibliometric analysis revealed that the field of tumor organoids has developed rapidly in the past 25 years. The present research focuses on construction and application of various tumor organoids and biobanks. This platform has deepened the understanding of tumor heterogeneity and the microenvironment, and has become a key technology for high-throughput drug screening and individualized treatment prediction. In the future, promoting the standardization of models and facilitating their deep integration with multi-omics and artificial intelligence will be the key to achieving precise clinical application and transformation.

**Key words:** cancer; bibliometrics; tumor organoid; drug screening; precision medicine; network visualization

癌症已成为全球范围内威胁人类健康的主要疾病,肿瘤模型作为现代癌症研究的核心工具,在揭示发病机制及开发治疗策略中发挥着不可替代的作用<sup>[1]</sup>。传统模型如二维细胞培养体系和动物移植瘤模型,虽已在肿瘤信号通路解析和靶向药物研究等方面提供了重要价值<sup>[2-4]</sup>,但是,仍然面临诸多挑战:二维培养无法模拟体内三维微环境及细胞间相互作用,而动物模型则存在物种差异大、成本高及伦理约束等问题。尤其值得注意的是,现有建模方法在成活率、效率及对肿瘤异质性的还原度方面存在显著不足<sup>[5]</sup>,导致基础研究的成果难以直接转化应用于临床实践<sup>[6]</sup>。

肿瘤类器官作为一种基于干细胞或患者肿瘤组织构建的三维结构,能够高度模拟源发肿瘤的组织、基因表达谱及功能特性,为突破传统模型局限提供了全新路径<sup>[7]</sup>。自 2011 年荷兰的 Clevers 团队首次成功构建了基于人类结肠癌细胞和巴雷特食管区域的结肠癌类器官模型以来<sup>[8]</sup>,患者来源的肿瘤类器官(PDOs)技术迅速拓展至多种癌种(如肝脏、肺、胃及乳腺等),并广泛应用于基因组学研究、药物敏感性筛选及个体化治疗策略开发<sup>[9-11]</sup>。

尽管已有系统性综述总结了肿瘤类器官的发展现状和前景,但该领域仍缺乏对其全局研究趋势、合作网络及热点演进全面而准确的概述<sup>[7,12-13]</sup>。文献计量学通过量化文献数据、构建知识图谱,可有效揭示领域内研究方向、技术演进路径及其研究现状<sup>[14-16]</sup>。本研究旨在整合 Web of Science、Scopus 和中国学术期刊全文数据库(CNKI)多数据库文献资源,结合 CiteSpace 等可视化工具,对肿瘤类器官领域进行全面的文献计量学分析,以识别研究趋势与热点、关键进展并评估文献学术价值和影响力,以期未来技术突破与临床转化提供方向性依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与检索策略

检索文献发表时间为各数据库建库至 2025 年 10 月,英文数据库在 Web of Science Core Collection

(WOSCC)核心合集数据库和 Scopus 数据库进行系统性检索。采用预先规划的搜索策略,使用主题词和自由词结合,如“organoids”“neoplasms”“tumor”和“cancer”。WOSCC 数据库检索策略如下:  
((((((((((((((((TS=(neoplasms)) OR TS=(tumor)) OR TS=(neoplasm)) OR TS=(tumors)) OR TS=(neoplasia)) OR TS=(neoplasias)) OR TS=(cancer)) OR TS=(cancers)) OR TS=(malignant neoplasm)) OR TS=(malignancy)) OR TS=(malignancies)) OR TS=(malignant neoplasms)) OR TS=(neoplasm, malignant)) OR TS=(neoplasms, malignant)) OR TS=(benign neoplasms)) OR TS=(benign neoplasm)) OR TS=(neoplasms, benign)) OR TS=(neoplasm, benign)) AND ALL=(organoids)。Scopus 数据库检索策略如下: TITLE-ABS-KEY (“neoplasms” OR “tumor” OR “neoplasm” OR “tumors” OR “neoplasia” OR “neoplasias” OR “cancer” OR “cancers” OR “malignant neoplasm” OR “malignancy” OR “malignancies” OR “malignant neoplasms” OR “neoplasm, malignant” OR “neoplasms, malignant” OR “benign neoplasms” OR “benign neoplasm” OR “neoplasms, benign” OR “neoplasm, benign”) AND TITLE-ABS-KEY (“organoids”) AND ( LIMIT-TO (DOCTYPE, “ar”) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE, “re”))。中文数据库从 CNKI 查询搜索,中文检索式为: SU=(肿瘤+癌症) AND SU=(类器官+类器官模型+类器官培养+器官oid)。文章类型仅限于原创文章和综述文章。所有作者审阅了最终表格。检索后的中文数据库结果通过 Refworks 格式记录保存,英文数据库用纯文本文件格式记录保存,进行数据清洗和筛选。

### 1.2 文献筛选与数据清洗

本研究使用 Endnote (version 21) 进行文献去重和筛选,并对发表年份、作者、研究机构、关键词等重要信息缺失文献进行数据清洗。文献纳入标准:符合肿瘤类器官研究主题的相关文献。排除标

准：(1) 重复发表的文献；(2) 研究信息不完整（如没有作者、发表年份或发表期刊名称）的文献，或无法分析的数据；(3) 会议报告、年度报告、病例报告、编辑物、评论、书籍章节和报告；(4) 发表于 2000 年前文献。由 2 名研究人员分别独立审阅标题和摘要。2 名研究人员意见不一致时，通过意见分歧解决或由第 3 方仲裁解决。

### 1.3 数据分析

将处理后的数据导入 Excel 2024 进行文献发文量分析并绘制折线图。应用 R 语言（version 4.2.1）分析文献的基础数据包括作者、国家、机构情况。

CiteSpace（version 6.4.R1）用于研究关键词及被引文献的协同分析及合作网络可视化。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选及年发文量分析

WOSCC 与 Scopus 初步文献搜索共发现 15 411 篇文献；去除重复引用、不相关研究类型、信息不完整的文献及发表时间不符的文献后，共纳入 7 329 篇文献进行文献计量分析。CNKI 初步检索发现 1 088 篇文献；去除不相关研究类型、信息不完整的文献及不相关研究主题的文献后，共纳入 636 篇文献进行文献计量分析。文献筛选及纳入流程如图 1 所示。

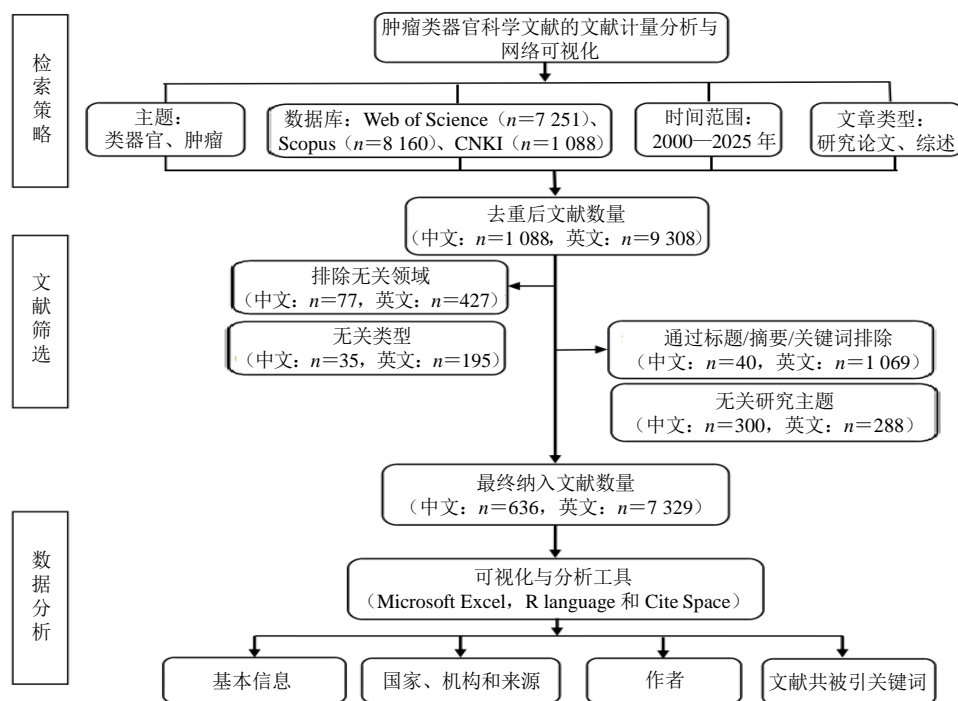


图 1 文献筛选及分析流程示意图

Fig. 1 Flow chart of literature review procession and analysis

7 329 篇文献共来自 1 211 种期刊，包括 39 263 名作者及 308 672 篇参考文献。每篇文献的平均发表年份和引用次数为 2.98 年和 8.196 次，表明肿瘤类器官研究是一个相对较新的领域。国际合作率为 14.11%，每篇文献的平均作者数量为 10.6 名。这些结果表明，作者之间的合作频繁，但国际合作深度还有待加强。整体来看，发表文献数量呈持续增长态势，年增长率为 28.24%。大多数文献发表于 2012 年以后。2000 年以前的肿瘤类器官研究处于初期阶段，仅发表了 47 篇文献（图 2）。

### 2.2 国家、研究机构、期刊及作者分析

#### 2.2.1 国家可视化分析及国际合作网络 共有 64

个国家发表了肿瘤类器官相关的研究文章（图 3-A）。发文量最多的前 10 位国家分别为美国（1 358 篇）、中国（1 323 篇）、德国（685 篇）、荷兰（554 篇）、日本（527 篇）、意大利（480 篇）、韩国（317 篇）、英国（301 篇）、法国（250 篇）和加拿大（239 篇）。图 3-A 显示，仅有少数国家在 2009 年前对该领域有贡献，但自 2009 年以来，越来越多的国家参与肿瘤类器官研究。总体来看，美国始终处于领先地位，并在近 25 年中发表文献数量增长最为显著。值得注意的是，中国发表的文献被引次数最多（14 993 次），但荷兰发表的文献具有最高的平均引用次数（27.6 次），且其文献引用次数为中国的 2.3

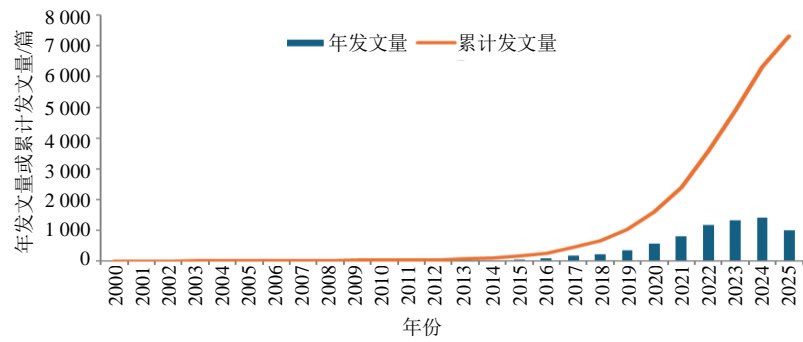


图 2 文献年度发文量变化

Fig. 2 Annual publication volume change of literature

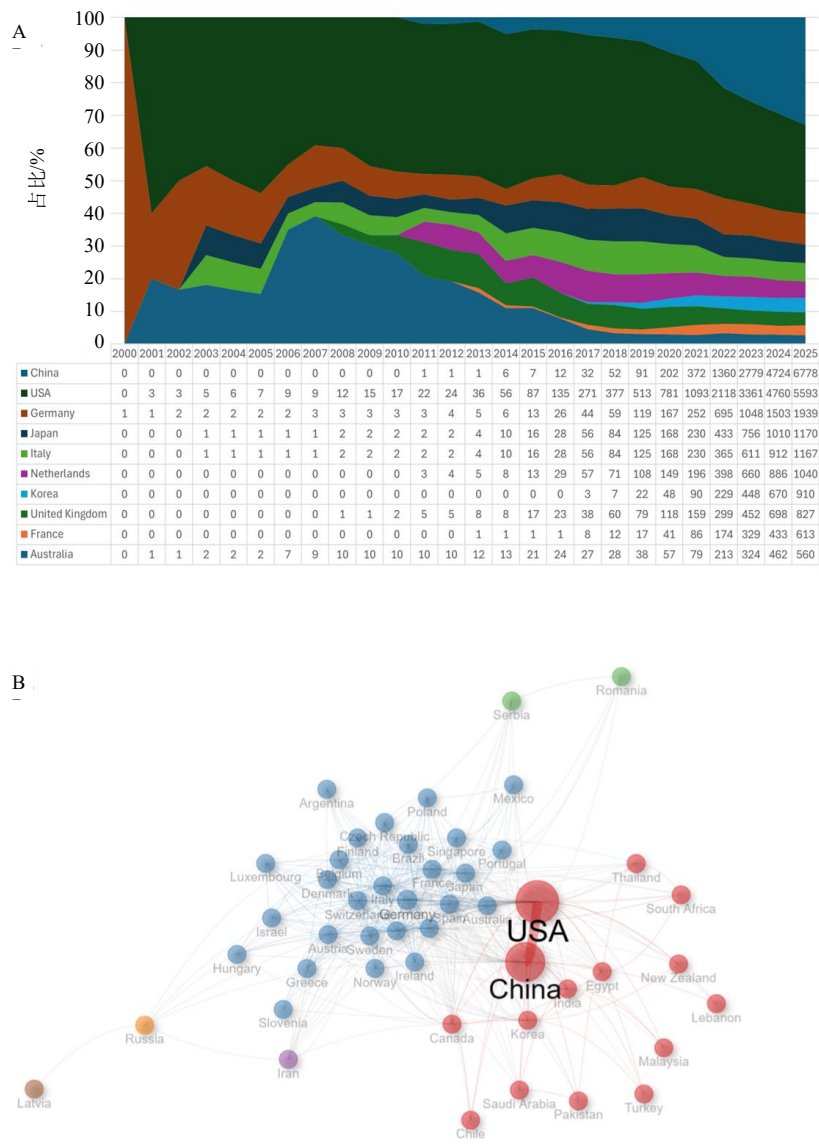


图 3 发文量排名前 10 的国家年度累计发文量 (A) 和国家合作网络图 (B)

Fig. 3 Country annual cumulative publication volume ratio chart of top 10 countries in terms of publication (A) and network diagram of national cooperation (B)



倍（表 1）。这表明荷兰的肿瘤类器官相关的研究的行业认可度较高。

表 1 肿瘤类器官领域总引用文献排名前 10 位的国家  
Table 1 Top 10 countries according to total citations in field of tumor organoids

排名	国家	总被引频次	平均被引频次
1	中国	14 993	12.0
2	美国	10 980	15.4
3	荷兰	4 340	27.6
4	德国	2 613	11.7
5	意大利	2 016	11.3
6	韩国	1 905	7.4
7	日本	1 425	8.4
8	英国	1 351	10.8
9	澳大利亚	1 066	13.0
10	加拿大	902	15.6

图 3-B 展示了肿瘤类器官研究领域的全球合作网络，该网络横跨六大洲，覆盖近 50 个国家和地区，呈现出以美国和中国为核心的多边合作特征。美国的中介中心性(365.517)与 PageRank 值(0.163)

均远超其他国家；中国中介中心性(47.402)虽排名第 2，但仅为美国的 13%；韩国、加拿大、印度等国的中介中心性均低于 6，其合作模式主要依赖于与美国等核心国家的直接联动；智利、南非等国的中介中心性接近 0，处于网络边缘。这一结果说明，美国与中国是肿瘤类器官领域国际合作的关键枢纽，推动着跨国研究的整合与知识扩散。

**2.2.2 机构发文分析** 4 534 个研究机构发表了肿瘤类器官相关的研究文章。分析显示，肿瘤类器官领域的研究以中、美、德 3 国为核心，顶尖高等院校为引领，英文文献发文量前 10 位的研究机构主要来自中国（40%）、美国（40%）、德国（20%），其中发文量第一的机构为美国哈佛大学（335 篇），见表 2。中文发文量最高的机构为北京协和医学院（26 篇），但中文发文总量与英文顶尖机构差距明显。值得注意的是，国内外核心机构均以顶尖高等院校、科研院所为主，凸显了高等院校在肿瘤类器官研究领域的学术引领地位，同时也反映出中国在该领域的国际学术参与度与国内研究的本土化聚焦特点。

表 2 肿瘤类器官领域中、英文发文量排名前 10 位的机构

Table 2 Top 10 institutions in field of tumor organoids in terms of number of published papers in Chinese and English

排名	英文发文量前 10 位的机构		中文发文量前 10 位的机构	
	机构	发文量/篇	机构	发文量/篇
1	哈佛大学（美国）	335	北京协和医学院	26
2	中山大学（中国）	304	四川大学	24
3	复旦大学（中国）	296	南方医科大学	19
4	上海交通大学（中国）	271	中国人民解放军海军军医大学	15
5	赫姆霍兹协会（德国）	269	南京医科大学	15
6	中国科学院（中国）	265	中国医科大学	13
7	加利福尼亚大学（美国）	237	华南理工大学	13
8	得克萨斯大学（美国）	215	华中科技大学	11
9	德国癌症中心（德国）	214	苏州大学	10
10	哈佛大学附属医院（美国）	190	中南大学	10

**2.2.3 发文期刊分析** 共有 1 211 种期刊发表了有关肿瘤类器官的文章。*Cancers* 发表了最多的文章（292 篇），其次是 *International Journal of Molecular Sciences*（173 篇）、*Frontiers in Oncology*（166 篇）、*Cancer Research*（127 篇）、*Cells*（122 篇）、*Advanced Science*（109 篇）、*Nature Communication*（106 篇）、*Cancer Letters*（101 篇）、*Gastroenterology*（93 篇）和 *Frontiers in Cell and Developmental Biology*（89 篇）（图 4-A）。文章发表时间的变化表明肿瘤类器官研究发展速度较快。图 4-A 展示了前 10 位按年

份最相关的来源期刊的热图，显示肿瘤类器官研究是一个新兴领域。图 4-B 展示了前 15 位最具生产力的国家、机构和期刊的桑基图。

**2.2.4 作者发文分析** 共有 39 268 名作者参与了肿瘤类器官研究。*h* 指数（*n* 篇文章被至少 *n* 次引用的论文数量）、*g* 指数（在高被引论文中最大的 *n*，使得平均被引用次数至少为 *n*）和 *m* 指数（研究者第一篇论文发表年份后的 *h* 指数除以年份数）被用于评估每位研究者的学术影响力<sup>[17-18]</sup>。表 3 显示，按 *h* 指数排名前 10 位作者为 Hans Clevers、Yu Jun、

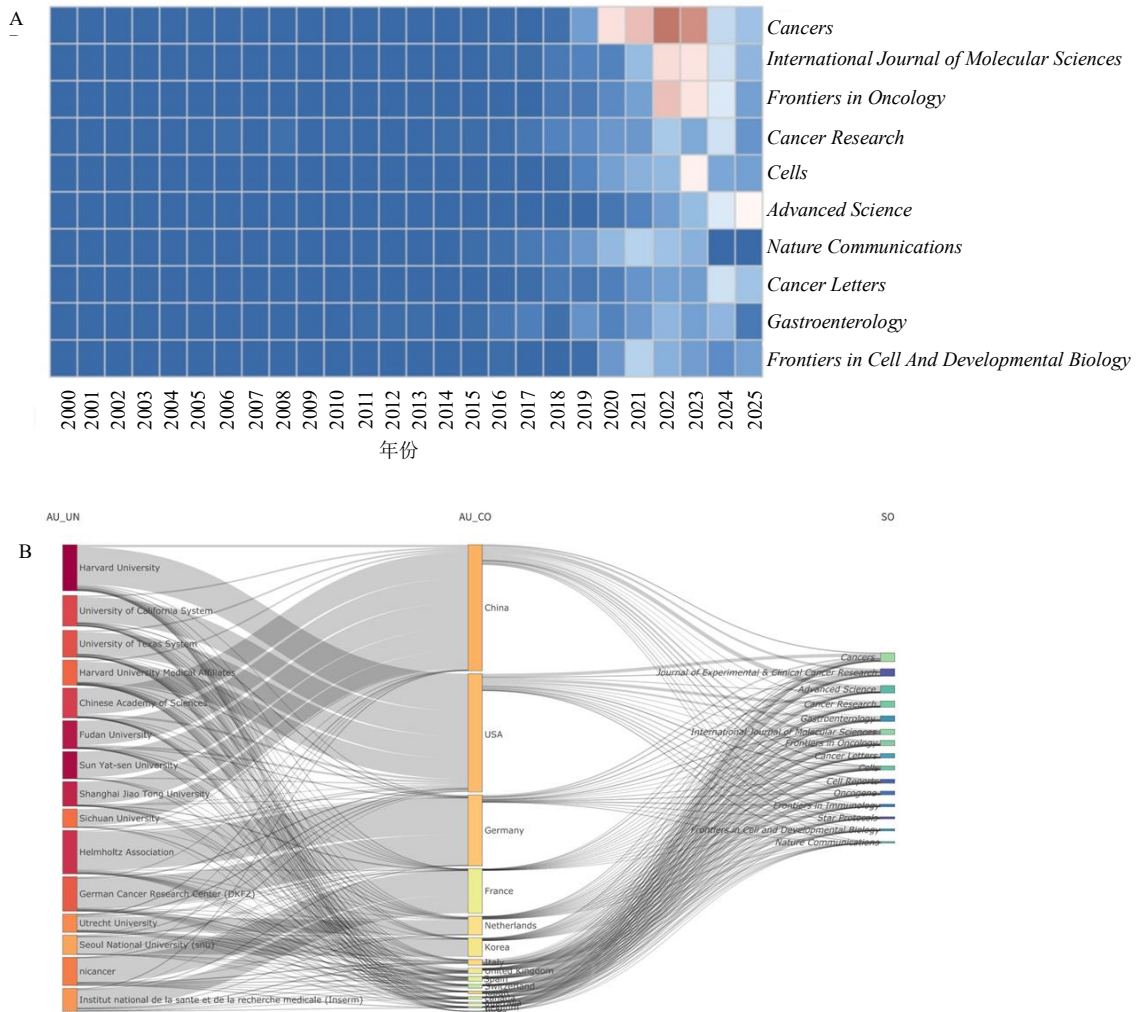


图 4 文献来源期刊热图 (A) 和产量最高的 15 个国家、机构和期刊的桑基图 (B)

Fig. 4 Heat map (A) of journals of publication source and sankey plot for top 15 productive countries, institutions, and sources (B)

表 3 肿瘤类器官领域英文文献  $h$  指数排名前 10 位的作者

Table 3 Top 10 authors in field of English tumor organoids according to  $h$ -index

排名	作者	国家	$h$ 指数	$g$ 指数	$m$ 指数	总被引频次	发表年份
1	Hans Clevers	荷兰	19	53	1.267	2 899	2011
2	Yu Jun	中国	14	19	2.800	844	2022
3	Sato Toshiro	日本	10	16	0.625	1 845	2011
4	Luc van der Laan	荷兰	10	13	1.000	343	2017
5	Monique Verstegen	荷兰	10	12	1.000	324	2017
6	Harry Begthel	荷兰	9	11	0.692	740	2014
7	Chen Zexin	中国	9	17	2.250	291	2023
8	Jiang Xianjie	中国	9	16	2.250	287	2023
9	Onno Kranenburg	荷兰	9	17	1.125	303	2019
10	Liao Qianjin	中国	9	16	2.250	287	2023

Sato Toshiro、Luc van der Laan、Monique Verstegen、Harry Begthel、Chen Zexin、Jiang Xianjie、Onno Kranenburg 和 Liao Qianjin, 中国与荷兰学者占多

数。Clevers Hans (荷兰) 以  $h$  指数 19 居首位, 且其  $g$  指数 53、总被引 2 899 次均为最高, Sato Toshiro (日本) 总被引 1 845 次, 远高于其他作者, 表明他

们在该领域的核心主导地位。此外，所有  $h$  指数排名靠前的作者发表的论文均在 2011 年之后，这进一步确认了肿瘤类器官研究在 2011 年之后才处于成熟阶段，但该领域具有巨大的潜力和前景。对比中文文献领域，前 10 位作者  $h$  指数最高仅为 4，总被引量显著低于英文领域学者，且研究起步较晚（表 4），可见以中文发表肿瘤类器官研究的作者与以英文发表的作者从数量和学术质量方面均存在一定差距。

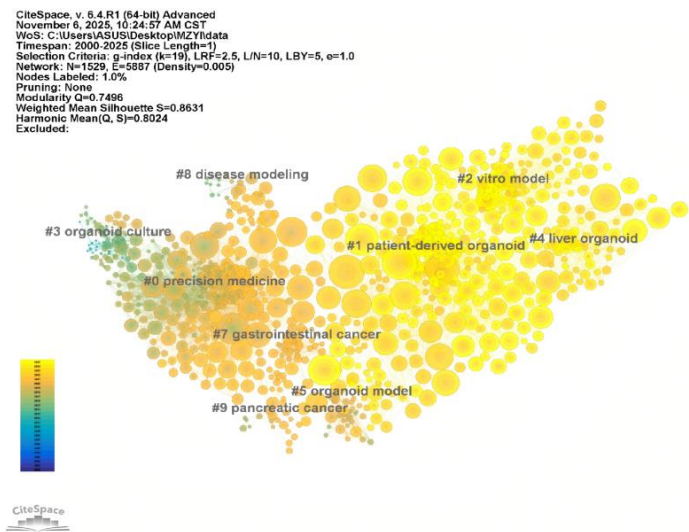
表 4 肿瘤类器官领域中文文献  $h$  指数排名前 10 作者  
Table 4 Top 10 authors in field of Chinese tumor organoids according to  $h$ -index

排名	作者	$h$ 指数	$g$ 指数	$m$ 指数	总被引频次	发表年份
1	樊志敏	4	5	1.000	28	2021
2	王娟	3	3	0.600	11	2020
3	陈伟	2	4	0.285	36	2018
4	李刚	2	4	0.400	33	2020
5	刘莉	2	3	0.666	11	2021
6	王璐	2	3	1.000	11	2023
7	陈美奇	2	3	0.400	10	2020
8	王红阳	2	3	0.500	9	2021
9	陈磊	2	2	0.500	11	2021
10	陈秀华	2	2	0.400	8	2020

2.3 研究热点分析

2.3.1 共被引文献分析 基于 CiteSpace 生成的肿瘤类器官共被引文献网络图（节点数 1 529，边数 5 887，密度 0.005），其模块性（ $Q$ ）值为 0.749 6（>0.3，表明集群结构显著），加权平均轮廓值（ $S$ ）为 0.863 1（>0.5，表明集群合理性高）。该网络图涵盖 2000—2025 年研究，形成#0 precision medicine（精准医学）、#1 patient-derived organoid（患者来源类器官）、#2 vitro model（体外模型）、#3 organoid culture（类器官培养）、#4 liver organoid（肝脏类器官）、#5 organoid model（类

器官模型）、#7 gastrointestinal cancer（胃肠道肿瘤）、#8 disease modeling（疾病建模）、#9 pancreatic cancer（胰腺癌）等多个核心聚类（图 5）。可以划分为 3 大领域：（1）肿瘤模型的构建；（2）临床药物开发及精准医学研究；（3）肿瘤生物医学研究。还提取了共被引次数最多的前 10 篇共被引文献（表 5）。这些文献报道了研究人员发现该领域最具影响力的研究，涵盖了类器官模型构建与生物样本库建立、药物筛选与个体化治疗反应评估、肿瘤发生发展机制探索，以及肿瘤免疫微环境研究等关键领域。



点大小与发表的数量成正比；中间中心度>0.1 的节点用红色环表示；颜色越浅，近年来越活跃；线代表合伙关系；线越粗，表示合作越紧密。  
The node size is proportional to the number of publications; nodes with a betweenness centrality > 0.1 are represented with a red ring; The lighter the color, the more active it is in recent years; The line represents partnership; and the thicker the line, the more cooperation.

图 5 共被引文献网络及聚类图  
Fig. 5 Network and clustering map of co-cited references

表 5 肿瘤类器官领域共被引前 10 位文献

Table 5 Top 10 co-cited references in field of tumor organoids according to citations

排名	共被引文献题名	第一作者	发表年份	期刊	影响因子	被引频次
1	Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures <i>in vitro</i> without a mesenchymal niche patients <sup>[19]</sup>	Toshiro Sato	2009	<i>Nature</i>	48.5	565
2	Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers <sup>[20]</sup>	Georgios Vlachogiannis	2018	<i>Science</i>	45.8	513
3	Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium <sup>[8]</sup>	Toshiro Sato	2011	<i>Gastroenterology</i>	25.1	495
4	A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity <sup>[21]</sup>	Norman Sachs	2018	<i>Cell</i>	42.5	469
5	Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients <sup>[22]</sup>	Marc van de Wetering	2015	<i>Cell</i>	42.5	416
6	Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer <sup>[23]</sup>	Sylvia F Boj	2015	<i>Cell</i>	42.5	379
7	Organoids in cancer research <sup>[7]</sup>	Jarno Drost	2018	<i>Nature Reviews Cancer</i>	66.8	373
8	Organoid modeling of the tumor immune microenvironment <sup>[24]</sup>	James T Neal	2018	<i>Cell</i>	42.5	344
9	Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening <sup>[25]</sup>	Laura Broutier	2017	<i>Nature Medicine</i>	50.0	329
10	Generation of tumor-reactive T cells by co-culture of peripheral blood lymphocytes and tumor organoids <sup>[26]</sup>	Krijn Dijkstra	2018	<i>Cancer Discovery</i>	42.5	288

**2.3.2 关键词分析** 图 6-A 展示了关键词协同网络的图和集群。关键词网络共有 357 个节点和 465 条边,  $Q$  值为 0.826,  $S$  值为 0.955。网络集群后得到 10 个类别: #0 gene expression regulation (基因表达调控)、#1 patient-derived organoid (患者来源类器官)、#2 brain tumor (脑肿瘤)、#3 stem cell (干细胞)、#4 tumor microenvironment (肿瘤微环境)、#5 treatment response (治疗反应)、#6 personalized medicine (个体化医疗)、#7 pancreas tumor (胰腺肿瘤)、#8 tumor marker (肿瘤标志物)、#9 organoids (类器官)。这些关键词通过协同网络和集群分析, 揭示了肿瘤类器官研究中的关键概念和趋势。图 6-B 展示了该领域肿瘤类器官研究中英文关键词强度最大的前 10 个关键词: “androgen receptor” (雄激素受体)、“stem cell” (干细胞)、“disease models” (疾病模型)、“3D cell culture” (3D 细胞培养)、“mouse model” (小鼠模型)、“disease modeling” (疾病模型)、“personalized medicine” (个体化医疗)、“cancer stem cell” (肿瘤干细胞)、“ulcreative colitis” (溃疡性结肠炎)、“dna repair” (基因修复)。这些关键词在肿瘤类器官研究中具有显著的影响力, 涵盖

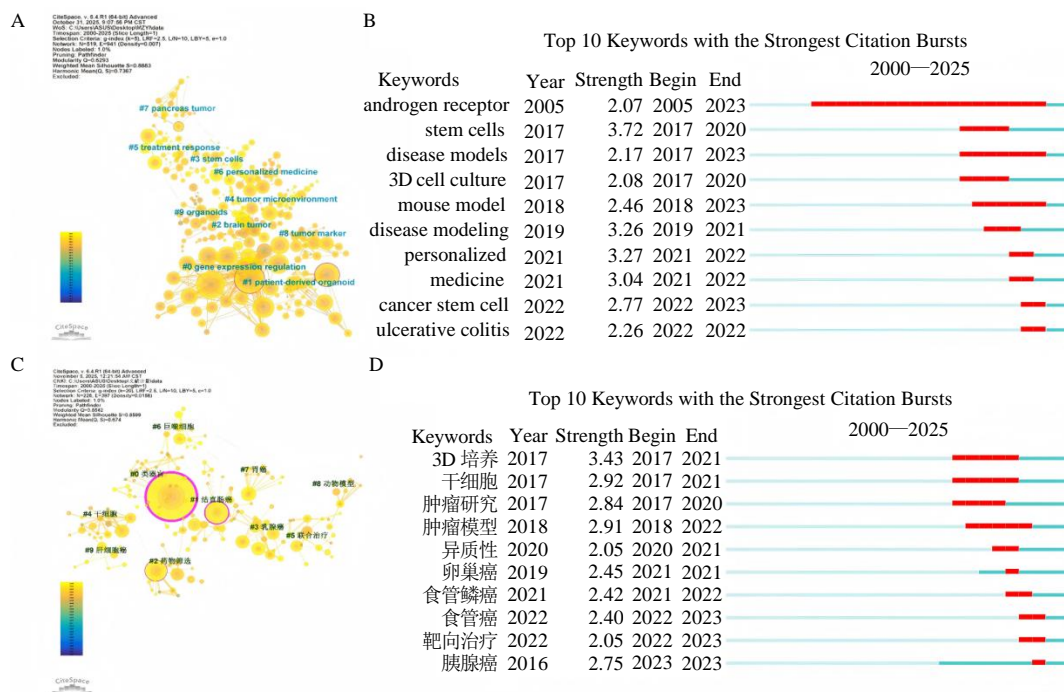
了技术基础、疾病机制、治疗策略以及研究进展等关键领域。

相比之下, 中文网络 (图 6-C) 结构合理 ( $Q=0.5542$ ,  $S=0.8599$ ), 呈现出鲜明的临床应用导向。其聚类明显偏向结直肠癌、乳腺癌、胃癌等具体瘤种研究, 同时强调药物筛选、靶向治疗等临床转化方向。突现词分析 (图 6-D) 显示, 国内研究在“3D 培养”和“干细胞”等技术基础上, 更加关注“异质性”、“靶向治疗”等临床难题, 以及“胰腺癌”“食管癌”等特色癌种。

### 3 讨论

本研究基于 Web of Science、Scopus 及 CNKI 数据库开展文献计量分析及知识图谱构建, 全面总结并可视化了近 25 年肿瘤类器官研究的现状和发展格局。分析数据显示, 该领域发表文献数量呈快速增长态势, 反映出学术关注度的持续提升。国家、机构及作者的分析表明, 美国、中国、德国、荷兰是该领域的核心国家, 其中美国在国际合作网络中占据枢纽地位。进一步对比中、英文文献发现, 中文研究起步相对较晚, 其平均引用次数与作者  $h$  指数等影响力指标相较于英文研究存在差距; 然而, 中





节点大小与发表的数量成正比；中间中心度 $>0.1$ 的节点用红色环表示，颜色越浅，近年来越活跃，线代表合伙关系，线越粗，合作越紧密。  
The node size is proportional to the number of publications. Nodes with a betweenness centrality  $> 0.1$  are represented with a red ring. The lighter the color, the more active it is in recent years. The line represents partnership; and the thicker the line, the more cooperation.

图 6 英文关键词的网络和聚类图 (A)、英文爆发强度较强的前 10 个关键词 (B)、中文关键词的网络和聚类图 (C) 和中文爆发强度较强的前 10 个关键词 (D)

Fig. 6 Network and clustering diagrams of English keywords (A), top 10 keywords with strong explosive growth intensity in English (B), Network and clustering diagrams of Chinese keywords (C) and top 10 keywords with strong explosive growth intensity in Chinese (D)

国机构的发文数量占比最高，预示着在肿瘤类器官领域强大的科研投入与未来的发展潜力。值得注意的是，荷兰发表的文献具有高被引影响力，且荷兰乌特勒支大学的科学家 Hans Clevers 作为肿瘤类器官技术先驱，对该领域的形成与推动具有核心作用。

传统二维细胞培养模型在模拟肿瘤异质性和微环境方面存在明显局限<sup>[4-5]</sup>。因此，亟需开发新型模型，肿瘤类器官作为一种新型三维培养体系，能够保留原发肿瘤的组织结构、基因特征及功能行为，为高通量药物筛选及个体化治疗预测提供了理想平台<sup>[27-28]</sup>。回顾技术发展历程，2000—2009 年相关研究主要集中在三维培养技术的初步探索且进展缓慢。2009 年，Clevers 团队利用 Lgr5<sup>+</sup>干细胞成功构建出首个小鼠肠道类器官，为类器官技术奠定基础<sup>[19,29]</sup>。2011 年，该团队通过对小肠培养系统优化培养条件（如添加 Wnt3A、烟酰胺及小分子抑制剂），首次建立人结直肠肿瘤类器官，标志着该领域

的重大突破<sup>[8]</sup>。此后，多个研究团队通过调控细胞因子组合，相继研发出了多种组织来源的类器官模型。2017 年 *Nature Methods* 将肿瘤类器官评选为年度技术<sup>[30]</sup>，数据分析显示，此时该领域的文献发表亦进入爆发性增长阶段。随着技术的发展与优化，肿瘤类器官模型已从基础 3D 培养发展为能够高度模拟肿瘤微环境的先进平台。为更加真实模拟肿瘤微环境，引入内皮细胞、免疫细胞及基质成分构建更复杂的共培养体系；3D 打印与微流控芯片技术的整合实现了对肿瘤微环境的精确控制与动态培养；CRISPR-Cas9 基因编辑技术的应用进一步推动了个性化疾病模型的构建；近年来，四维生物打印等技术创新使模型能够响应药物等外界刺激而动态演化；多组学技术的深度融合则系统提升了其在分子机制解析与药物反应预测方面的能力。这一系列技术突破共同推动了肿瘤类器官向高度仿真、动态可控的研究系统演进。

关键词集群和爆发可视化表明,研究热点主要集中在基础机制探索、临床药物筛选及临床转化应用。共被引网络进一步印证当前研究方向涵盖了肿瘤类器官生物库建立、肿瘤类器官应用及整合肿瘤免疫微环境类器官构建等领域(图 7)。基于关键词

集群与共被引网络的可视化分析,肿瘤类器官研究聚焦三大主题:肿瘤类器官模型及生物库构建、临床转化与应用、机制探索及生物医学研究,系统呈现了该领域从模型构建到临床精准医疗的完整研究体系。

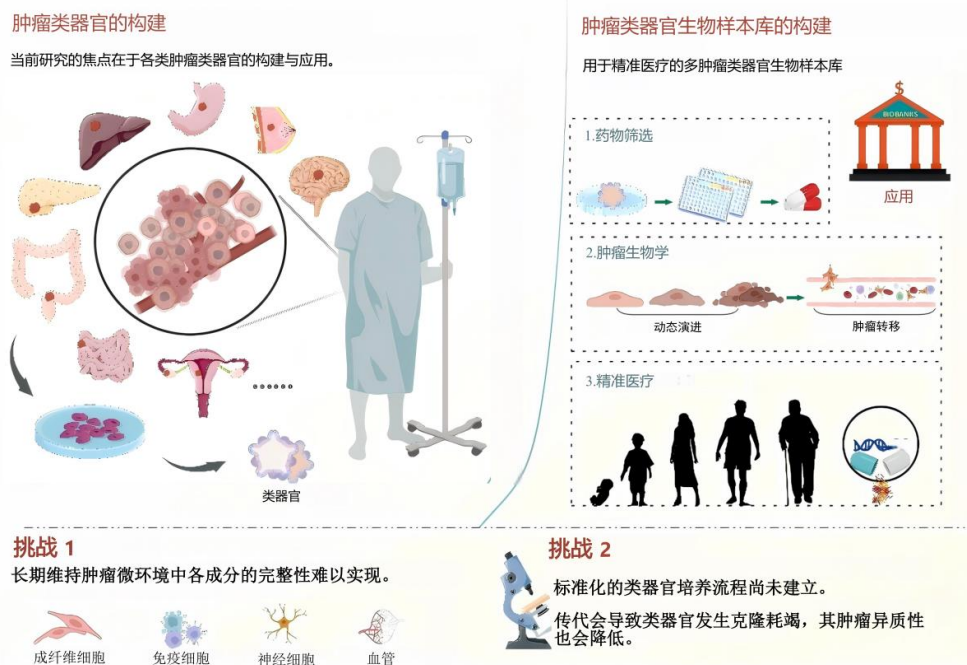


图 7 肿瘤类器官领域的研究热点与挑战

Fig. 7 Research hotspots and challenges in field of tumor organoids

肿瘤类器官模型及生物库的构建为多癌种研究领域的发展奠定了关键技术基础,如胰腺癌、胃癌、前列腺癌、肝细胞癌、脑癌、乳腺癌和肺癌,肺癌类器官保留了原发肿瘤细胞的遗传学特征,为靶向药物敏感性及耐药机制研究提供理想体外模型<sup>[31]</sup>;人类乳腺上皮类器官成功揭示了 BRCA1 相关乳腺癌的细胞起源,为探究肿瘤相关突变对管腔祖细胞的影响提供了直接证据<sup>[32]</sup>。这些研究成果共同推动了多癌种精准治疗研究的发展。Gao 等<sup>[33]</sup>首次成功构建患者来源前列腺癌类器官,并系统解析其特性与基因表达谱,为肿瘤类器官生物库的发展奠定了基础。随后,不同肿瘤类器官生物库相继构建并应用于临床研究<sup>[22,34-35]</sup>。如 Jacob 等<sup>[36]</sup>建立了胶质母细胞瘤类器官模型和生物库,将其与 CAR-T 细胞共培养,探索了 CAR-T 细胞治疗反应,揭示了肿瘤类器官在免疫治疗中的应用潜力。肿瘤类器官技术通过高度仿真的模型与规模化生物库,在多癌种研究中发挥重要作用,已成为连接基础研究与临

床转化的关键桥梁。类器官技术的核心价值最终体现在其临床转化潜力及应用上。肿瘤类器官在肿瘤临床研究中发挥关键作用,可用于治疗耐药机制的评估、药物与新靶点筛选、鉴定生物标志物和预测分子特征、指导临床决策等方面<sup>[37]</sup>。多项研究已证实其临床价值,如复旦大学章真<sup>[38]</sup>团队构建了直肠癌类器官(RCO)生物库,能够以 93.75% 的准确率预测患者联合放化疗的临床结果;毛颖<sup>[39]</sup>团队联合开发出个体化患者肿瘤类器官(IPTO)培养系统,为脑肿瘤机制研究、药物筛选、个体化治疗方案制定提供了重要技术支撑等。肿瘤类器官技术已贯穿基础研究到临床应用的转化,成为推动肿瘤精准医疗发展的核心驱动力。肿瘤类器官可高度模拟体内肿瘤的特性,在肿瘤发生发展机制探索及生物医学研究中展现出独特价值,广泛应用于肿瘤进化、微环境模拟及发病机制研究。如张宁<sup>[40]</sup>团队建立了肝细胞癌(PLC)类器官生物库,全面复现了亲本肿瘤的组织病理与基因组特征。3D-PTAs 作为探索肿

瘤行为的新模型系统迅速崛起,可构建更加真实、完整的“肿瘤微环境模型”<sup>[41]</sup>。为解析肿瘤演进规律和微环境互作机制提供了动态研究窗口,为个体化医疗精准用药决策和治疗方案优化提供了关键技术支撑。

基于中、英数据库对比分析表明,中、英文领域都显示肿瘤类器官研究在 2011 年后进入成熟阶段,但中文研究起步相对较晚。从研究规模与影响力来看,英文领域呈现出更为成熟的学科生态,英文数据库收录的文献量达到中文数据库的 10 倍,研究范围较为广泛且全面,涵盖从肿瘤类器官模型构建的基础机制研究到药物筛选、个性化医疗等临床转化应用,中文领域则更集中于临床研究,显示出英文数据库在该领域的主导地位;在学术影响力方面,中文文献作者的 *h* 指数和论文被引量整体低于英文文献作者,这反映了中文研究群体在国际认可方面仍存在提升空间;但在英文数据库作者及机构分析中,中国作者及机构的占比较高,证明了中国顶尖团队已在国际肿瘤类器官研究中占据重要地位。未来应当加强两个研究群体之间的交流与合作,提升中文学术成果的国际传播效能,推动肿瘤类器官领域的全面发展。

尽管肿瘤类器官肿瘤微环境模拟与精准医疗中展现出巨大潜力,但该领域仍面临诸多关键挑战。首先,类器官模型难以长期维持肿瘤微环境关键组分(如免疫细胞、成纤维细胞及血管结构),限制了其在免疫治疗研究中的应用深度<sup>[42]</sup>。例如,现有共培养体系中免疫细胞活性易快速衰减,导致无法完全模拟体内免疫应答动态<sup>[43]</sup>。其次,类器官培养体系标准化程度不足,批次间异质性较高,严重影响实验可重复性<sup>[44]</sup>。样本来源、培养基组分和操作流程的差异制约了模型的稳定性与临床转化潜力。例如,结直肠癌类器官在微流控芯片中虽能提升形成效率,但仍需优化生长因子组合与基质胶组成<sup>[45]</sup>。应对这些挑战需依托多学科协作。未来,可开发器官芯片、合成基质等新型培养体系,提升模型的生理相关性与可控性;建立统一的培养流程、评价标准及类器官数据库,推动领域标准化建设;深度融合人工智能与多组学技术,构建功能更完善的多组织肿瘤类器官“组装体”模型,加速其作为药物发现和精准肿瘤学中临床可作工具的应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Rauner G, Gupta P B, Kuperwasser C. From 2D to 3D and beyond: The evolution and impact of *in vitro* tumor models in cancer research [J]. *Nat Methods*, 2025, 22(9): 1776-1787.
- [2] Pompili L, Porru M, Caruso C, et al. Patient-derived xenografts: A relevant preclinical model for drug development [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 189.
- [3] Abercrombie M. Contact inhibition and malignancy [J]. *Nature*, 1979, 281(5729): 259-262.
- [4] Lin Y S, Jiang L, He Q J, et al. Progress and perspective of organoid technology in cancer-related translational medicine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112869.
- [5] Esposito A, Ferraresi A, Vallino L, et al. Three-dimensional *in vitro* cell cultures as a feasible and promising alternative to two-dimensional and animal models in cancer research [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(13): 5293-5311.
- [6] Breslin S, O'Driscoll L. The relevance of using 3D cell cultures, in addition to 2D monolayer cultures, when evaluating breast cancer drug sensitivity and resistance [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 45745-45756.
- [7] Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(7): 407-418.
- [8] Sato T, Stange D E, Ferrante M, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1762-1772.
- [9] Manduca N, Maccafeo E, De Maria R, et al. 3D cancer models: One step closer to *in vitro* human studies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1175503.
- [10] Means J C, Martinez-Bengochea A L, Louiselle D A, et al. Rapid and scalable personalized ASO screening in patient-derived organoids [J]. *Nature*, 2025, 638(8049): 237-243.
- [11] Zhang Q M, He J, Zhu D J, et al. Genetically modified organoids for tissue engineering and regenerative medicine [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2025, 335: 103337.
- [12] Yin S X, Wang S P, Zhang X Y, et al. Progress of research on tumor organoids: A bibliometric analysis of relevant publications from 2011 to 2021 [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1092870.
- [13] Qu B Z, Mu Q, Bi H H, et al. Interpretation of the past, present, and future of organoid technology: An updated bibliometric analysis from 2009 to 2024 [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1433111.
- [14] Ninkov A, Frank J R, Maggio L A. Bibliometrics: Methods for studying academic publishing [J]. *Perspect Med Educ*,



- 2022, 11(3): 173-176.
- [15] Aria M, Cuccurullo C. Bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis [J]. J Informetr, 2017, 11(4): 959-975.
- [16] Chen C M. CiteSpace II: Detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature [J]. J Am Soc Inf Sci, 2006, 57(3): 359-377.
- [17] Hirsch J E. An index to quantify an individual's scientific research output [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(46): 16569-16572.
- [18] Egghe L. Theory and practise of the g-index [J]. Scientometrics, 2006, 69(1): 131-152.
- [19] Sato T, Vries R G, Snippert H J, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche [J]. Nature, 2009, 459(7244): 262-265.
- [20] Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers [J]. Science, 2018, 359(6378): 920-926.
- [21] Sachs N, de Ligt J, Kopper O, et al. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity [J]. Cell, 2018, 172(1/2): 373-386.
- [22] van de Wetering M, Francies H E, Francis J M, et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients [J]. Cell, 2015, 161(4): 933-945.
- [23] Boj S F, Hwang C I, Baker L A, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer [J]. Cell, 2015, 160(1/2): 324-338.
- [24] Neal J T, Li X N, Zhu J J, et al. Organoid modeling of the tumor immune microenvironment [J]. Cell, 2018, 175(7): 1972-1988.
- [25] Broutier L, Mastrogiovanni G, Verstegen M M, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening [J]. Nat Med, 2017, 23(12): 1424-1435.
- [26] Dijkstra K K, Cattaneo C M, Weeber F, et al. Generation of tumor-reactive T cells by co-culture of peripheral blood lymphocytes and tumor organoids [J]. Cell, 2018, 174(6): 1586-1598.
- [27] Li L, Knutsdottir H, Hui K, et al. Human primary liver cancer organoids reveal intratumor and interpatient drug response heterogeneity [J]. JCI Insight, 2019, 4(2): e121490.
- [28] Dai R, Chen W, Chen Y, et al. 3D bioprinting platform development for high-throughput cancer organoid models construction and drug evaluation [J]. Biofabrication, 2024, doi: 10.1088/1758-5090/ad51a6.
- [29] Barker N, van Es J H, Kuipers J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5 [J]. Nature, 2007, 449(7165): 1003-1007.
- [30] de Souza N. Organoids [J]. Nat Methods, 2018, 15(1): 23.
- [31] 黄志诚, 李博文, 王亚东, 等. 肺癌类器官在肺癌精准医学的应用及其研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2024, 27(4): 276-282.
- [32] 郑潇, 李家俊, 盛杰, 等. 类器官在乳腺癌相关研究中的应用进展 [J]. 生物工程学报, 2021, 37(2): 395-403.
- [33] Zheng X, Li J J, Sheng J, et al. Exploration of organoid in breast cancer related research [J]. Chin J Biotechnol, 2021, 37(2): 395-403.
- [34] Gao D, Vela I, Sboner A, et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer [J]. Cell, 2014, 159(1): 176-187.
- [35] Fujii M, Shimokawa M, Date S, et al. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements during tumorigenesis [J]. Cell Stem Cell, 2016, 18(6): 827-838.
- [36] Pauli C, Hopkins B D, Prandi D, et al. Personalized *in vitro* and *in vivo* cancer models to guide precision medicine [J]. Cancer Discov, 2017, 7(5): 462-477.
- [37] Jacob F, Salinas R D, Zhang D Y, et al. A patient-derived glioblastoma organoid model and biobank recapitulates inter- and intra-tumoral heterogeneity [J]. Cell, 2020, 180(1): 188-204.e22.
- [38] 汪祺, 邵子轩, 文海若. 类器官在药物筛选及安全性评价中的应用进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(8): 2065-2074.
- [39] Wang Q, Shao Z X, Wen H R. Advances of organoids applied in drug screening and safety evaluation [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(8): 2065-2074.
- [40] Xu X Y, Lv T, Yao Y, et al. Comprehensive dissection of rectal cancer organoids in responses to chemoradiation [J]. Cell Rep Med, 2025, 6(10): 102397.
- [41] Peng T P, Ma X J, Hua W, et al. Individualized patient tumor organoids faithfully preserve human brain tumor ecosystems and predict patient response to therapy [J]. Cell Stem Cell, 2025, 32(4): 652-669.e11.
- [42] Yang H, Cheng J H, Zhuang H, et al. Pharmacogenomic profiling of intra-tumor heterogeneity using a large organoid biobank of liver cancer [J]. Cancer Cell, 2024, 42(4): 535-551.e8.
- [43] Bose S, Barroso M, Chheda M G, et al. A path to



- translation: How 3D patient tumor avatars enable next generation precision oncology [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(12): 1448-1453.
- [42] 肖毅, 吴名, 姚刚. 肿瘤类器官研究现状与展望 [J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(8): 763-776.
- Xiao Y, Wu M, Yao G. Research progress and future perspectives of tumor organoid [J]. *China Oncol*, 2024, 34(8): 763-776.
- [43] Zhao R, Feng Q S, Xia Y Y, et al. Iteration of tumor organoids in drug development: Simplification and integration [J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(10): 1540.
- [44] Zhou C C, Wu Y B, Wang Z Y, et al. Standardization of organoid culture in cancer research [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(13): 14375-14386.
- [45] Wilson S S, Mayo M, Melim T, et al. Optimized culture conditions for improved growth and functional differentiation of mouse and human colon organoids [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 547102.

[责任编辑 刘东博]